

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

IgG4 関連疾患と鑑別を要する疾患の研究

研究協力者 小島 勝 獨協医科大学形態病理 准教授

研究要旨 : IgG4 関連疾患は橋本病や全身性エリテマトーデスなどのような自己免疫疾患のみならず, 多中心性キャッスルマン病とも鑑別しなければならないことが明らかになった.

A. 研究目的

IgG4 関連疾患と鑑別を要するリンパ増殖性疾患の臨床病理学的検討.

B. 研究方法

生検材料のホルマリン固定パラフィン切片をもちいた免疫組織学的検討.
(倫理面への配慮)
生検検体の使用に当たってインホームドコンセントを得た.

C. 研究結果

わが国での橋本病の一部は IgG4 関連疾患である. IgG4 関連疾患に伴うリンパ増殖疾患は全身性エリテマトーデスなどに伴う異型リンパ増殖疾患に類似の臨床病理所見を呈する. わが国の多中心性キャッスルマン病とされた疾患の一部は自己免疫疾患に伴うリンパ増殖性疾患であり IgG4 関連疾患と鑑別が必要と考えられた.

D. 考察

IgG4 関連疾患はリンパ節病変, 節外病変とも多彩な臨床病理所見を呈することが示唆された.

E. 結論

IgG4 関連疾患の病態を明らかにするためには既知の自己免疫疾患を再検討する必要があるかもしれない.

F. 参考文献

なし(研究論文参照)

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Kojima M, et al. Distribution of IgG4 and/or IgG - positive plasma cells in Hashimoto' s thyroiditis : An immunohistochemical study. Pathobiology 2010;77: 267-272
2. Kojima M, et al.. Atypical lymphoplasmacytic and immunoblastic proliferation of autoimmune disease. Clinicopathologic and immunohistochemical study of 9 cases. JCEH 2010;50:113-119
3. Kojima M, et al. Multicentric Castleman' s disease representing effusion at initial clinical presentation. Clinicopathological study of 7 cases. Lupus 2011;20:44-50

2. 学会発表

なし.

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

IgG4 関連疾患の血中 IgG4 値の検討

研究協力者 神澤 輝実 東京都立駒込病院内科 部長

研究要旨: IgG4 関連疾患である自己免疫性膵炎 50 例とミクリッツ病 21 例において血中 IgG4 値を測定した。さらに、自己免疫性膵炎 24 例とミクリッツ病 8 例でステロイド治療後の変化も検討した。血中 IgG4 値は、自己免疫性膵炎で 37 例 (74%)、ミクリッツ病で 21 例 (100%) において上昇を認め、平均値はそれぞれ 442.5 mg/dl と 599.5 mg/dl であった。そのほか、間質性肺炎 6 例中 4 例 (75%) と hypereosinophilic syndrome 16 例中 2 例 (13%) において血中 IgG4 値の上昇を認めた。自己免疫性膵炎、ミクリッツ病ともに全例でステロイド治療後血中 IgG4 値の低下を認めたが、血中 IgG4 値の正常化はステロイド治療 1 月後で 17% と 25%、12 月後で 46% と 38% であった。

共同研究者

田畑拓久、宅間健介、稲葉良彦、
江川直人

所属

東京都立駒込病院内科

(倫理面への配慮)

血中 IgG4 値の測定は、その疾患の診断に有用であり、また測定費用は研究費より賄われており、倫理上特に問題ない。

C. 研究結果

A. 研究目的

IgG4 関連疾患である自己免疫性膵炎とミクリッツ病症例における血中 IgG4 値と、そのステロイド治療後の変化について検討した。さらに IgG4 関連疾患との関連性がありそうな間質性肺炎と hypereosinophilic syndrome 症例において血中 IgG4 値を測定した。

B. 研究方法

自己免疫性膵炎 50 例、ミクリッツ病 21 例でステロイド治療前に血中 IgG4 値を測定した。また、間質性肺炎 6 例と hypereosinophilic syndrome 16 例でも血中 IgG4 値を測定した。さらに、自己免疫性膵炎 24 例とミクリッツ病 8 例でステロイド治療後の血中 IgG4 値の変化を継続的に測定した。

自己免疫性膵炎では 50 例中 37 例 (74%) で、ミクリッツ病では 21 例中 21 例 (100%) で血中 IgG4 値の上昇を認め、平均値はそれぞれ 442.5 mg/dl (mean) と 599.5 mg/dl (mean) であった。そのほか、間質性肺炎 6 例中 4 例 (75%) と hypereosinophilic syndrome 16 例中 2 例 (13%) で血中 IgG4 値の上昇を認めた。自己免疫性膵炎もミクリッツ病も全例でステロイド治療後血中 IgG4 値の低下を認めたが、血中 IgG4 値の正常化はステロイド治療 1 月後で 17% と 25%、3 月後で 46% と 25%、12 月後で 46% と 38% であった (図 1, 2)。再発を来した自己免疫性膵炎 4 例中 3 例では血中 IgG4 値は正常化せず、全 4 例で再発時血中 IgG4 値の再上昇を認めた。

D. 考察

自己免疫性膵炎例における血中 IgG4 値の上昇例は 74%で、測定値は平均 442.5 mg/dl であり、ミクリッツ病症例より上昇率、平均値とも低い傾向を認めた。自己免疫性膵炎例においてミクリッツ合併例は非合併例より血中 IgG4 値が高いと報告されており¹⁾、IgG4 関連疾患の罹患臓器のなかで膵臓より唾液腺の方が血中 IgG4 値が上昇しやすい可能性がある。

自己免疫性膵炎もミクリッツ病も全例でステロイド治療後血中 IgG4 値の低下を認めたが、血中 IgG4 値の正常化はステロイド治療後徐々に増加するが、12 月後で 46%と 38%に過ぎなかった。ミクリッツ病では再発例はなかったが、再発した自己免疫性膵炎の 75%で血中 IgG4 値は正常化しなかった。また全例で再発時に血中 IgG4 値の再上昇を認めたことより、血中 IgG4 値は IgG4 関連疾患の多くの例で病勢を反映していると考えられる。

自己免疫性膵炎では、まれに間質性肺炎を合併し、間質性肺炎は膵外病変の一つと考えられている²⁾。自己免疫性膵炎では、末梢血の好酸球増多(500 個以上/mm³)が 11%³⁾から 15%⁴⁾に報告されている。今回、間質性肺炎と hypereosinophilic syndrome の患者の 67%と 25%に血中 IgG4 値の上昇を認めたことは、両疾患の中に IgG4 関連疾患が含まれている可能性が示唆された。

E. 結論

IgG4 関連疾患では、高率に血中 IgG4 値の上昇を認め、血中 IgG4 値は病勢を反映している可能性がある。

F. 参考文献

1) Hamano H, Arakura N, Muraki T, Ozaki Y,

Kiyosawa K, Kawa S. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis.

J Gastroenterol 2006;41:1197-1205

2) Kamisawa T, Takuma K, Egawa N, Tsuruta K, Sasaki T. Autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010;7:401-409

3) Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2009;21:1136-1139

4) Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, Cameron JL, Murakata LA, Boitnott JK, Albores-Saavedra J, Hruban RH. Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. Am J Surg Pathol 2003;27:334-342

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表 該当なし

2. 学会発表 該当なし

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

3. その他 該当なし

図の説明

図1 自己免疫性膵炎の血中 IgG4 値のステロイド治療後の変化

図2. ミクリッツ病の血中 IgG4 値のステロイド治療後の変化

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

IgG4 関連疾患における IgG4 定量値と罹患臓器数の関係に関する研究

研究協力者 西山 進 倉敷成人病センター 部長

研究要旨：自己免疫性膵炎または Mikulicz 病の罹患臓器数と血清 IgG4 の関係を調べた。罹患臓器数 1 では IgG4 (平均±SE mg/dl) が 708.4 ± 96.1 、臓器数 2 で 1437.9 ± 247.3 、臓器数 3 以上で 1899.8 ± 321.1 と罹患臓器数が増えるほど血清 IgG4 値は上昇した。IgE と好酸球の相関を調べると臓器数 1、2 では両者は正の相関を示したが、臓器数 3 以上では負の相関を認めた。

共同研究者

浅沼浩子¹、宮脇昌二¹、山本元久²、
高橋裕樹²、正木康史²、
下山久美子²、
佐伯敬子²、折口智樹²、川野充弘²、
梅田直人²、中田真司²、松井祥子²、
西森 功²、金子政彦²

所属

倉敷成人病センター

リウマチ膠原病センター¹

IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会²

C. 研究結果

罹患臓器数 1 (n=38) では IgG4 (平均±SE mg/dl) が 708.4 ± 96.1 、臓器数 2 (n=15) で 1437.9 ± 247.3 、臓器数 3 以上 (n=11) で 1899.8 ± 321.1 であった。臓器数 1 と臓器数 2 以上で IgG4 は $p < 0.001$ の有意差を認めた。

IgE と好酸球の両対数の相関を調べると臓器数 1 では両者は正の有意な相関を示し ($r=0.55$, $p < 0.05$)、臓器数 2 でも $r=0.51$ ($p=0.24$) と正の相関を示したが、臓器数 3 以上では両者は $r=-0.68$ ($p=0.14$) と負の相関を認めた。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患における血清 IgG4 値と浸潤臓器数の関係および、好酸球数と IgE の相関関係を浸潤臓器数別に調べた。

B. 研究方法

IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会で登録された IgG4 関連疾患のうち、自己免疫性膵炎または Mikulicz 病と診断された 64 例を対象とした。涙腺・唾液腺、腎、膵、胆、肺、リンパ節で画像異常が認められた罹患臓器数と血清 IgG4、IgE、好酸球は登録されたデータを用いた。

(倫理面への配慮)

データは個人が特定できないように集計して解析した。

D. 考察

血清 IgG4 は罹患臓器数と関係したことから、臓器に浸潤した IgG4 陽性形質細胞の数が血清 IgG4 値に影響を与えられられる。IgG4 関連疾患では Th2 および Treg サイトカインが上昇している¹。Treg は IgE 産生を抑制し IgG4 の産生を促進するとされる²。以上より罹患臓器数が増えると Treg が強く影響すると考えられた。

E. 結論

IgG4 関連疾患では浸潤臓器数が増えるにつれて血清 IgG4 値が上昇した。

F. 参考文献

1) Zen Y, et al. Th2 and regulatory immune

reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. Hepatology 2007;45:1538-46
2) Akdis M. T-cell tolerance to inhaled allergens: mechanisms and therapeutic approaches. Expert Opin Biol Ther 2008;8:769-77

G. 健康危険情報

特筆すべきことなし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

血清 IgG4 値に影響する因子の検討

西山 進¹、浅沼浩子¹、吉永泰彦¹、宮脇昌二¹、山本元久²、高橋裕樹²、正木康史²、下山久美子²、佐伯敬子²、折口智樹²、川野充弘²、梅田直人²、中田真司²、松井祥子²、西森 功²、金子政彦²

1 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター

2 IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会

IgG4 関連疾患における血清 IgG4 値と罹患臓器数の関係

西山 進¹、浅沼浩子¹、宮脇昌二¹、山本元久²、高橋裕樹²、正木康史²、下山久美子²、佐伯敬子²、折口智樹²、川野充弘²、梅田直人²、中田真司²、松井祥子²、西森 功²、金子政彦²

1 倉敷成人病センター リウマチ膠原病センター

2 IgG4+MOLPS/Mikulicz 病検討会

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特筆すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

IgG4 関連疾患におけるバイオマーカー探索

研究協力者 石垣靖人 金沢医科大学 講師

研究要旨：研究要旨：IgG4 関連疾患における病態の機構解明を目指し、DNA マイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を行った。健常人および治療前後の患者における末梢血リンパ球より全 RNA をサンプルとして解析した。抽出された変動遺伝子群の機能をデータベース上で検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子が含まれており、診断確定に利用可能であると共に、これらの発現変動が疾患に関連することが予想された。今後は他の手法との統合解析も取り入れて情報量を増やし、分子レベルでの発症機序解明や新規診断・治療法の開発を目指す予定である。

A. 研究目的

疾患の発症機構解明や病態解析には網羅的な遺伝子解析が有効であることは様々な疾患で明らかにされてきた（参考文献参照）。本研究では IgG4+MOLPS 患者における発症や病態の機構解明を目指し、患者および健常人末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析を行った。

B. 研究方法

健常人および患者の治療前後における末梢血リンパ球より全 RNA をサンプルとして抽出した。DNA マイクロアレイ解析のプラットフォームとしては、Affymetrix 社 Human Gene 1.0 ST アレイを利用し、GeneChip WT expression kit および GeneChip terminal labeling and control kit により調製した標識サンプルをハイブリダイズさせた。

解析ソフトウェアとしては Agilent 社 GeneSpring version 11.0 を利用し、遺伝子パスウェイデータベースには Ingenuity Pathways Analysis (IPA) を用いた。

リアルタイム PCR によるバリデーションはアプライドバイオシステム社の ABI7700 を利用して行った。

(倫理面への配慮)

研究班における取り決めに従って倫理面にも配慮したうえで解析を行った。

C. 研究結果

患者および健常人の発現パターンを Principle component analysis により 3 次元に展開させると、異なる位置に分布することが明らかになった。治療前後において Fold change あるいは K-means クラスタリングを利用して変動した遺伝子を抽出するとともに、統計検定と Fold change を指標として病態にかかわらず患者で変動している遺伝子群を抽出した。

このようにして得られた変動遺伝子群の機能を検索すると、免疫や炎症に関わる遺伝子ファミリーが含まれており発症や病態との関わりが予想される。症例数を増やすとともにリアルタイム PCR によるバリデーションを進めた結果、疑い例と診断が確定した症例を識別できそうな遺伝子マーカー群を複数同定できた。

D. 考察

リンパ球におけるトランスクリプトームは明らかに病態を遺伝子レベルで反映するものであった。mRNA レベルにおいてより精度の高い診断が可能になることが期待される。今後はプロテオミクス解析とのデータの統合を進めるとともに、治療効果の判定に利用できるような遺伝子群の同定を進めていく必要があると考えられる。

E. 結論

末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析を行い、IgG4 疾患関連の診断や病態解析に役立つ遺伝子のスクリーニングに成功した。

F. 参考文献

Perez *et al.*, Gene expression and chromosomal location for susceptibility to Sjogren's syndrome.

J. Autoimmun. 33:99-108(2009)

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

1. Kurayama R, Ito N, Nishibori Y, Fukuhara D, Akimoto Y, Higashihara E, Ishigaki Y, Sai Y, Miyamoto K, Endou H, Kanai Y, Yan K: Role of Amino Acid Transporter LAT2 in the Activation of mTORC1 Pathway and the Pathogenesis of crescentic Glomerulonephritis. *Lab. Invest* (in press)

2. Suzuki H, Osaki K, Sano K, Alam K, Nakamura Y, Ishigaki Y, Kawahara K,

Tsukahara T: Comprehensive Analysis of Alternative Splicing and their Pathways in the Neuronal Differentiation in P19 cells. *PLoS ONE* (in press)

3. Osada H, Yoshitake Y, Ikeda T, Ishigaki Y, Takata T, Tomosugi N, Sasaki H, and Yonekura H: Ultraviolet B-induced Expression of Amphiregulin and Growth Differentiation Factor15 in Human Lens Epithelial Cells. *Mol Vision* (in press)

4. Ishigaki Y, Nakamura Y, Takehara T, Shimasaki T, Tatsuno T, Takano F, Ueda Y, Motoo Y, Takegami T, Nakagawa H, Kuwabata S, Nemoto N, Tomosugi N, Miyazawa S: Scanning electron microscopy with an ionic liquid reveals the loss of mitotic protrusions of cells during the epithelial-mesenchymal transition. *Microsc Res Tech* (in press)

5. Murayama T, Bi C, Li Y, Ishigaki Y, Takano F, Takegami T, Ohta T, Sumini H, Ubukata K, Takahashi T: Inhibitory Effects of Statins on Cytomegalovirus Production in Human Cells: Comprehensive Analysis of Gene Expression Profiles. *J Exp Clin Med* (in press)

6. Moriya J, Chen R, Yamakawa J, Sasaki K, Ishigaki Y, Takahashi T: Resveratrol improves hippocampal atrophy in chronic fatigue mice by enhancing neurogenesis and inhibiting apoptosis of granular cells. *Biol. Pharm. Bull.* (in press)

7. Ishigaki Y, Nakamura Y, Takehara T, Nemoto N, Kurihara T, Koga H, Nakagawa H, Takegami T, Tomosugi N, Miyazawa S, Kuwabata S: Ionic liquid enables simple

- and rapid sample preparation of human culturing cells for scanning electron microscope analysis. *Microsc Res Tech* (in press)
8. Zhang L, Higashi K, Ishigaki Y, Ueda Y, Sakuma T, Takegami T, Oguchi M, Xu K, Ohta Y, Nishida H, Tonami H: Assessment of VEGF-D expression measured by immunohistochemical staining and F-18 FDG uptake on PET as biological prognostic factors for recurrence in patients with surgically respected lung adenocarcinoma. *Ann Nuc Med* (in press)
 9. Xia QS, Ishigaki Y, Zhao X, Shimasaki T, Nakajima H, Nakagawa H, Takegami T, Chen ZH, Motoo Y: Human SMG-1 is involved in gemcitabine-induced pri-miR-155/BIC in human pancreatic cancer Panc-1 cells. *Pancreas* 40:55-60 (2011)
 10. Yamaguchi M, Hasegawa I, Yahagi N, Ishigaki Y, Takano F, Ohta T: Carotenoids modulate cytokine production in Peyer's patch cells ex vivo. *J Agric Food Chem* 58:8566-8572 (2010)
 11. Nakajima H, Ishigaki Y, Xia QS, Yonekura H, Yoshitake Y, Ikeda T, Nojima T, Tanaka T, Umehara H, Tomosugi N, Takata T, Shimasaki T, Nakaya N, Sato I, Koizumi K, Kawakami K, Minamoto T, Motoo Y: Induction of HITS, a newly identified TUSA/DDR1 family of protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation. *Int J Oncol* 37:583-593 (2010)
 12. Xia QS, Ishigaki Y, Sun L, Chen R, Motoo Y: Effect of anti-cancer drugs on the expression of BIC/miR-155 in human pancreatic cancer PANC-1 cells. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 12:123-127 (2010)
 13. Ishigaki Y, Nagao A, Matsunaga T: Optimized gene silencing by co-expression of multiple shRNAs in a single vector. "RNA Interference: From Biology to Clinical Application" in *Methods in Molecular Biology Series*, Humana press, Ed by Wei-ping Min 623:109-121 (2010)
 14. Ishigaki Y, Kurihara T, Nakamura Y, Zhao X, Takata T, Izumi S, Takegami T, Tomosugi N, Nakagawa H: Ultrastructural localization of Upf2 and its binding to mRNA molecules in human cells. *J. Electr. Microsc. Technol. Med. Biol.* 24:8-13 (2010)
2. 学会発表
1. Y. Yoshitake, H. Osada, T. Ikeda, Y. Ishigaki, T. Takata, N. Tomosugi, H. sasaki, H. Yonekura: Increased expression of amphiregulin (AREG) in human lens epithelial cells by UVB exposure、第 33 回日本分子生物学会、第 83 回日本生化学会大会、神戸、2010 年 12 月
 2. H Nakajima, Y Motoo, Y Ishigaki, T Takata, T Ikeda, Y Yoshitake, H Yonekura, K Koizumi: Induction of HITS, a newly identified tumor suppressor protein (FAM107B), in cancer cells by heat shock stimulation、第 33 回日本分子生物学会 第 83 回日本生化学会大会合同大会、神戸、2010 年 12 月
 3. 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 根本典

- 子, 栗原孝行, 古賀博則, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久, 宮澤七郎, 桑畑進: イオン液体によるヒト培養細胞のSEM観察、日本顕微鏡学会第54回シンポジウム、金沢、2010年11月
4. 中島日出夫, 石垣靖人, 高田尊信: 熱ショック誘導性新規がん抑制遺伝子の解析、第21回日本消化器癌発生学会総会、長野、2010年11月
 5. 島崎猛夫, 石垣靖人, 高田尊信, 北野綾子, 川上和之, 友杉直久, 源利成, 元雄良治: 膵癌細胞の抗がん剤誘導性上皮間葉移行とGSK3 β 阻害による、第21回日本消化器癌発生学会総会、長野、2010年11月
 6. 中島章夫, 石垣靖人, 河南崇典, 正木康史, 中村拓路, 岩男 悠, 三木美由貴, 坂井知之, 澤木俊興, 藤田義正, 福島俊洋, 竹上 勉, 梅原久範: IgG4関連疾患患者末梢血リンパ球におけるトランスクリプトーム解析、第19回日本シェーグレン症候群学会、浦安、2010年9月
 7. (T. Takahashi), T. Murayama, Y. Ishigaki, K. Ubukata : Inhibitory Effects of Various Statins on Cytomegalovirus Replication in Human Cells. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, BOSTON、2010年9月
 8. (北野綾子), 島崎猛夫, 近野祐里, 中田光俊, 東 朋美, 石垣靖人, 遠藤良夫, 廣瀬まゆみ, 崔 吉道, 宮本謙一, 元雄良治, 川上和之, 源利成: Pathological role for deregulated glycogen synthase kinase(GSK)3 β in pancreatic cancer proliferation and invasion、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月
 9. 島崎猛夫, 石垣靖人, 北野綾子, 高田尊信, 中村有香, 川上和之, 寺田光宏, 友杉直久, 源利成, 元雄良治: Gemcitabineによる膵癌細胞のEMTにおけるglycogen synthase kinase(GSK)3 β の役割とその制御、第69回日本癌学会学術総会、大阪、2010年9月
 10. 石垣靖人, 高田尊信, 土田秀行, 友杉直久, 竹上勉: IgG4+MOLPS (IgG4関連多臓器リンパ増殖症候群)の網羅的遺伝子発現解析、IgG4 サードミーティング、金沢、2010年8月
 11. T Shimasaki, Y Ishigaki, T Takata, Y Nakamura, A Kitano, K Kawakami, N Tomosugi, T Minamoto, Y Motoo: Effect of GSK3 β inhibition against Gemcitabine-induced epithelial-mesenchymal transition and invasive ability of pancreatic cancer cells: its therapeutic implication、Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010、福岡、2010年7月
 12. 橋本光正, 松井 理, 高田尊信, 友杉直久, 石垣靖人, 橋本優実, 岩淵邦芳: X線の線量依存的にリン酸化される新規タンパク Plectinの機能解明、金沢医科大学医学会 第46回学術集会、内灘、2010年7月
 13. 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久, 栗原孝行, 古賀博則, 宮澤七郎, 桑畑 進: イオン液体によるヒト培養細胞のSEM観察、金沢医科大学医学会 第46回学術集会、内灘、2010年7月
 14. 島田ひろき, 島村英理子, 内芝舞実, 東 伸明, 増田浩子, 高田尊信, 土田秀行,

- 石垣靖人, 友杉直久, 八田稔久: ラット初乳中の蛋白、ペプチド成分のプロファイリング、第 50 回日本先天異常学会学術集会、淡路、2010 年 7 月
15. 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 二宮英明, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久, 栗原孝行, 古賀博則, 根本典子, 桑畑 進, 宮澤七郎: イオン液体を用いたヒト培養細胞の解析、医学生物学電子顕微鏡技術学会シンポジウム 2010 大分、別府、2010 年 5 月
16. 石垣靖人, 中村有香, 竹原照明, 二宮英明, 中川秀昭, 竹上 勉, 友杉直久, 栗原孝行, 古賀博則, 根本典子, 宮澤七郎, 桑畑 進: イオン液体を用いたヒト培養細胞の解析、医学生物学電子顕微鏡技術学会シンポジウム 2010 大分、別府、2010 年 5 月
17. 長田ひろみ, 吉竹佳の, 石垣靖人, 池田崇之, 山代陽子, 米倉秀人, 佐々木洋: UVB 曝露による培養水晶体上皮細胞の遺伝子発現変化、第 114 回日本眼科学会総会、名古屋、2010 年 4 月

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

石垣靖人, 友杉直久, 正木康史, 梅原久範: 特願 2010-194326 「IgG4 関連疾患診断用マーカー及びその利用」(特許出願)

2. 実用新案登録: 該当なし

3. その他: 該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman 病、
その他の多クローン性高 γ グロブリン血症の鑑別診断のための
多施設共同前方視的臨床研究

研究協力者 塚本憲史 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター 准教授

研究要旨：IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の臨床像を明らかにするために、前方視的臨床研究に 8 例登録し、うち 1 例は班会議でプレゼンテーションし、典型例と判断された。さらに、診断基準を設けるためのメールによるアンケート、班会議総会の議論に参加した。

A. 研究目的

1. IgG4⁺MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) の診断基準を確立する。
2. IgG4+MOLPS の診断および治療効果の指標に有用な血清学的、遺伝子学的、組織学的マーカーを探索する。

B. 研究方法

IgG4⁺MOLPS の確診例および疑診例から同意取得後登録し、血清、リンパ球、および臨床データを研究事務局に送付し、保存する。
(倫理面への配慮)
文書で同意を取得している。また、同意撤回の自由を保障している。

C. 研究結果

現在、全国で計 70 例以上が登録され、臨床データを集積している。また、各症例の IgG 分画は、検査会社を通じてすべて報告を受けている。血清、リンパ球については、現在解析中である。

D. 考察

現在解析中である。

E. 結論

現在解析中である。

F. 参考文献

該当なし。

G. 健康危険情報

該当なし。

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Masaru Kojima, Naoya Nakamura, Kazuha Sakamoto, Shinji Sakurai, Norihumi Tsukamoto, Hideaki Itoh, Hayato Ikota, ¹, Kazue Hoshi, Tadahiko Igarashi, Nobuhide Masawa and Hirokazu Nakamine. Progressive transformation of the germinal center of extranodal organs: a clinicopathological, immunohistochemical, and genotypic study of 14 cases. *Pathol Res Pract* 206: 235-240, 2010
- 2) Kojima M, Nakamura N, Tsukamoto N, Yokohama A, Itoh H, Kobayashi S, Kashimura M, Masawa N, Nakamura S. Multicentric Castleman's disease representing effusion at initial clinical presentation: clinicopathological study of seven cases.. *Lupus* 20: 44-50, *Lupus*. 2011

2. 学会発表

三井健揮、小磯博美、大崎洋平、斎藤明生、横濱章彦、斎藤貴之、内海英貴、半田寛、塚本憲史、野島美久、唐澤正光、悪性リンパ腫寛解後7年の経過を経て再発が疑われたIgG4関連疾患の1例、第50回日本リンパ網内系学会総会、新潟、2010年7月。

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

IgG4 関連ミクリッツ病に合併した眼付属器 MALT リンパ腫
—組織 FISH 法による染色体分析—
(症例報告)

研究協力者 松本洋典 京都府立医科大学 血液・腫瘍内科 助教 (学内講師)

研究要旨: IgG4 関連ミクリッツ病に合併した眼付属器 MALT リンパ腫症例 (74 歳男性) に対し、臨床像のほか、組織 FISH 法による MALT リンパ腫の染色体の分析を行った。

共同研究者

中山 理祐子、内山 人二、黒田 純也、
堀池 重夫、谷脇 雅史

所属

京都府立医科大学 血液・腫瘍内科

分なインフォームドコンセントを行い、同意取得の後、施行した。

C. 研究結果

API2-MALT1 融合シグナル、IgH スプリット、MALT1 スプリット、trisomy 3、trisomy 7、trisomy 18 は認めなかった。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患、IgG4 関連ミクリッツ病に B 細胞リンパ腫 (特に MALT リンパ腫) が合併するかは議論のあるところである [1, 2]。

両眼瞼、耳下腺、顎下腺腫脹と高 IgG4 血症 (379mg/dl) を認め、IgG4 関連ミクリッツ病と診断した 1 例を経験した。本症例は両涙腺腫大指摘 1 年後、病理学的には MALT リンパ腫と診断された。この症例に対し、組織 FISH (fluorescence in situ hybridization) 法 [3] による MALT リンパ腫に特徴的な染色体異常の検出を試みた。

B. 研究方法

生検で得られた涙腺組織パラフィン包埋切片に対し、既報 [3] のごとく組織 FISH 法を施行した。

(倫理面への配慮)

造血器腫瘍に対する染色体・遺伝子解析については、既に当院倫理委員会の承認を得ている (受付番号 G-80、更新 H21 年 9 月 1 日)。患者様に十

D. 考察 および E. 結論

組織 FISH 法を用いれば、眼付属器腫瘍のような少量しか検体が得られない場合にも、染色体分析が可能である。当症例では、検索範囲内ではリンパ腫関連染色体異常は認めなかった。

B 細胞のクローナリティー検索には、染色体異常の検出のほかに、 κ/λ 比の検討、免疫グロブリン遺伝子の再構成バンドの検出などがあり、これらについて、複数症例で検討中である。

F. 参考文献

[1] Sato Y, Ohshima K, Ichimura K, Sato M, Yamadori I, Tanaka T, Takata K, Morito T, Kondo E, Yoshino T. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. Pathol Int.

2008;58:465-70

- [2] Kojima M, Miyawaki S, Takada S, Kashiwabara K, Igarashi T, Nakamura S. Lymphoplasmacytic infiltrate of regional lymph nodes in Kuttner's tumor (chronic sclerosing sialadenitis): a report of 3 cases. *Int J Surg Pathol.* 2008;16:263-8
- [3] Matsumoto Y, Nomura K, Matsumoto S, Ueda K, Nakao M, Nishida K, Sakabe H, Yokota S, Horiike S, Nakamine H, Nakamura S, Taniwaki M. Detection of t(14;18) in follicular lymphoma by dual-color fluorescence in situ hybridization on paraffin-embedded tissue sections. *Cancer Genet and Cytogenet.* 2004;150:22-6

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中山理祐子、松本洋典、水谷信介、志村勇司、名越久朗、大城宗生、隄康彦、佐々木奈々、山本未央、古林勉、内山人二、黒田純也、堀池重夫、谷脇雅史。IgG4 関連ミクリッツ病に合併した眼付属器 MALT リンパ腫。第 91 回近畿血液学地方会、奈良県新公会堂、2009 年 6 月 20 日

中山理祐子、松本洋典、水谷信介、志村勇司、名越久朗、大城宗生、隄康彦、佐々木奈々、山本未央、古林勉、内山人二、黒田純也、堀池重夫、谷脇雅史。眼瞼腫脹を契機に診断し得た IgG4 関連ミクリッツ病の一例。第 17 回近畿リンパ腫研究会、京都府立医科大学青

蓮会館、2010 年 2 月 12 日

中山理祐子、松本洋典、水谷信介、志村勇司、名越久朗、大城宗生、隄康彦、佐々木奈々、山本未央、古林勉、内山人二、黒田純也、堀池重夫、谷脇雅史。第 50 回日本リンパ網内系学会、新潟県朱鷺メッセ、2010 年 6 月 19 日。

中山理祐子、松本洋典、水谷信介、志村勇司、名越久朗、大城宗生、隄康彦、佐々木奈々、山本未央、古林勉、内山人二、黒田純也、堀池重夫、谷脇雅史。第 72 回日本血液学学会集會、神奈川県パシフィコ横浜、2010 年 9 月 26 日

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

IgG4 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の診断基準をみたす
眼科領域リンパ増殖性疾患の検討

研究協力者 尾山徳秀 新潟大学大学院医歯学総合研究科視覚病態学分野 医員

研究要旨：現在の IgG4 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の診断基準をみたしうる眼科領域リンパ増殖性疾患は同科領域のリンパ増殖性疾患の約 30~40% の高頻度であると予想され、本邦の眼窩領域腫瘍性疾患の約 50% がリンパ増殖性疾患であることを考慮すれば、全眼窩腫瘍の約 20% 程度は IgG4 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の診断基準をみたしうる。しかし、悪性リンパ腫をはじめ Wegener 肉芽腫症、サルコイドーシスなど鑑別すべき疾患が多く、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT type) との鑑別も特に重要である。

共同研究者

張 大行

所属

新潟大学大学院医歯学総合研究科
視覚病態学分野

成の有無、API 2-MALT 1 : t (11 ; 18) の検出、総合的に病理組織診断をおこなった。連続切片で、IgG4 および IgG 免疫染色を施し、high power field にて 5 視野確認し、IgG4 / IgG 比を算出後に平均し、IgG4 陽性細胞数も 5 視野で確認し平均した。

(倫理面への配慮)

当院倫理委員会の承認を得ており (承認番号 : 384 および 385)、IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群) のステロイド治療指針を決定するための第 II 相多施設共同前方視的治療研究に参加する場合または、IgG4+MOLPS (IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群)、Castleman 病その他の多クローン性高 γ グロブリン血症の鑑別診断のための多施設共同前方視的臨床研究に参加する場合は、個別にインフォームドコンセントを行い、同意を得ている。

さらに、発表に関しては、患者氏名を表示せず、本人と確認できるデータは開示しない。顔写真使用時は、不要部分を隠蔽する。

A. 研究目的

現在の IgG4 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の診断基準をみたしうる眼科領域リンパ増殖性疾患の頻度ならびに臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

新潟大学医歯学総合病院眼科初診時に臨床的に眼部リンパ増殖性疾患と診断し、初診時で無治療時の血清 IgG4 を測定し、病理組織学的検討も行った 62 症例を検討した。初診時検査で、血液生化学検査、血清 IgG サブクラス分画、抗 SS-A、SS-B 抗体、各種自己抗体、補体価などを測定し、免疫グロブリン (免疫電気泳動)、FACS、病理組織学検討および southern blot もしくは PCR にて遺伝子再構

C. 研究結果

62 症例のうち 21 症例 (34%) が IgG4 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の診断基準をみたした。しかし、総合的に病理組織診断をした結果は、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT type) がそのうち約 40% を占めた。病理組織学的検討では、IgG4 陽性細胞数と IgG4/IgG 細胞数の比に関して、IgG4+MOLPS と節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT type) に有意差は認められなかったが、血清 IgG4 値に両者の間に有意差が認められた (P=0.03)。

D. 考察

現在の IgG4 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の診断基準をみたしうる眼科領域リンパ増殖性疾患は同科領域のリンパ増殖性疾患の約 30~40% の高頻度であると予想され、本邦の眼窩領域腫瘍性疾患の約 50% がリンパ増殖性疾患であることを考慮すれば、全眼窩腫瘍の約 20% 程度は IgG4 関連リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の診断基準をみたしうる。これは、以前から原因不明といわれてきた特発性眼窩炎症と呼ばれている疾患群の中にも、IgG4+MOLPS が含まれていることを示唆する。この IgG4+MOLPS の疾患概念が明確になることで、眼科領域の原因不明疾患が少なくなると予想される。しかし、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT type) との鑑別が重要であり、総合的な病理組織診断が必要であることは今回の結果からも十分に示唆される。IgG4+MOLPS と節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫 (MALT type) の血清 IgG4 値に有意差が認められた (P=0.03) が、症例数を増やすことで結果が変わる可能性が十分にあり、また他臓器では当てはまらないことも十分ありうる。

E. 結論

眼科領域における IgG4 関連リンパ増殖性疾患では、血清 IgG4 値だけではなく総合的な病理組織診断が必要であり、血清高値群に対し安易にステロイド加療をすることは悪性リンパ腫が含まれているため危険である。しかし、血清 IgG4 値よりある程度疾患群を想定できる可能性があるが、今後の多数例での検討が必要である。

F. 参考文献

該当なし

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

Oyama T, Takizawa J, Nakamura N, Aoki S, Aizawa Y, Abe H.

Multifocal Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Associated With IgG4-related disease: A case Report (in press) Jpn J Ophthalmol

尾山徳秀、三木淳司、植木智志、高木峰夫;「画像診断入門」その 4. 神経眼科 2009; 26 (4) 453 - 471

2. 学会発表

尾山徳秀。眼科領域リンパ増殖性疾患 (MALT lymphoma を含む) と IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) 新潟キャンディン講演会、新潟市、2010 年 10 月 15 日

尾山徳秀。眼科の画像診断～眼窩部～ 第 64 回日本臨床眼科学会、神戸市、2010 年 11 月

11 日

I. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
新規疾患, IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究
協力研究報告書

涙腺生検症例の検討: IgG4 関連涙腺炎について

研究協力者 高比良雅之 金沢大学眼科 講師

研究要旨: 金沢大学病院で、涙腺生検を行った22症例を後ろ向きに検討した。眼窩骨縁の眼窩隔膜切開により確実に涙腺眼窩葉の一部を切除できた。病理診断の内訳は、IgG4 関連涙腺炎が9例、IgG4 に関連のないリンパ過形成・リンパ浸潤が7例、MALT リンパ腫が5例、慢性リンパ性白血病が1例であった。IgG4 関連涙腺炎の頻度は高く、リンパ腫との鑑別、全身の多発病巣の検索を要する。

A. 研究目的

IgG4 関連涙腺炎の概念が確立してからの涙腺生検を行った疾患の臨床像を把握すること。

B. 研究方法

2006年から2009年の間に金沢大学病院で、上眼瞼皮膚切開により涙腺生検を行った22症例を後ろ向きに検討した。

(倫理面への配慮) 発表の臨床データから個人が特定されることはない。

C. 研究結果

眼窩骨縁の眼窩隔膜切開により確実に涙腺眼窩葉の一部を切除できた。病理診断の内訳は、IgG4 関連涙腺炎が9例、IgG4 に関連のないリンパ過形成・リンパ浸潤が7例、MALT リンパ腫が5例、慢性リンパ性白血病が1例であった。涙腺以外にも眼窩内病変がみられた。1例をのぞき、ステロイド内服治療が行われた。

D. 考察

涙腺生検ではときに標的となる涙腺への到達が困難であり、そのような症例では眼窩骨縁の眼窩隔膜切開が有用である。IgG4 関連疾患のうちリンパ腫を併発した症例はなかった。

E. 結論

IgG4 関連涙腺炎の頻度は高く、リンパ腫との鑑別、全身の多発病巣の検索を要する点から、涙腺生検による病理診断は重要と考える。

F. 参考文献

Takahira M, Kawano M, Zen Y, Minato H, Yamada K, Sugiyama K. IgG4-Related Chronic Sclerosing Dacryoadenitis. Arch Ophthalmol 125: 1575-8, 2007.

G. 健康危険情報

該当なし

H. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

Cases of IgG4-related dacryoadenitis diagnosed by lacrimal gland biopsy. Masayuki Takahira, Mitsuhiro Kawano, Kazuhisa Sugiyama. 28th Annual Meeting of the European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery. 9/10/2010 Munich, Germany

涙腺生検症例の検討: 特に IgG4 関連涙腺炎について. 高比良雅之、川野充弘、杉山和久.

第 22 回眼瞼・義眼床手術研究会 2011 年 2
月 11 日 東京

I. 知的所有権の取得状況

該当なし